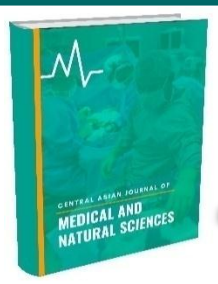
CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES



Volume: 03 Issue: 03 | May- Jun 2022 ISSN: 2660-4159

http://cajmns.centralasianstudies.org

Массовый Скрининг Для Выявления Туберкулезной Инфекции У Детей В Возрасте От 2 До 8 Лет

1. **Алимова Гулрух Салимовна**

Received 18th Apr 2022,
Accepted 26th May 2022,
Online 7th Jun 2022

[1] Бухарский государственный медицинский институт

Аннотация: Доля детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), у которых впоследствии развивается туберкулез, значительно выше, чем среди взрослых Статия оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 2 до 8 лет в разные периоды – до и после начала использования кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в качестве дополнительного метода диагностики.Дизайн работы – сплошное наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование. Взяты 2 разных периода: первый – 2015-2017 гг., когда скрининг туберкулезной инфекции проводили у всех детей от 1 до 17 лет (включительно) при помощи пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в учреждениях первичной медико-санитарной помощи детскому населению, а затем детей с увеличением реакции направляли в противотуберкулезный диспансер, где при необходимости их обследовали при помощи кожной пробы с АТР; второй период – 2018-2020 гг., когда детям 2-8 лет проводили пробу Манту и при подозрении на развитие туберкулезной инфекции – кожную пробу с АТР как в учреждениях общей лечебной сети, так и в условиях противотуберкулезного учреждения. В первые 3 года обследовано 1 863 135, а во вторые 3 года – 2 078 800 детей в возрасте 12 лет.

Ключевые слова: дети, скрининг туберкулинодиагностика, проба с АТР (диаскинтест), выявление туберкулезной инфекции

Среди детей 1-7 лет, которым проводится двухэтапный скрининг (сначала пробой Манту, затем у лиц с положительной реакцией – пробой с АТР), из направленных к фтизиатру только 10-12% подлежали диспансерному наблюдению.

Актуалность. Ежегодно в мире выявляется 10 млн новых случаев активного туберкулеза, из них приблизительно 10% приходится на детей в возрасте до 15 лет, что приводит примерно к 80 000 смертельных исходов Ежегодно в мире выявляется 10 млн новых случаев активного туберкулеза, из них приблизительно 10% приходится на детей в возрасте до 15 лет, что приводит примерно к 80 000 смертельных исходов [23]. Доля детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ), у которых впоследствии развивается туберкулез,значительно выше, чем среди взрослых [15].Цели стратегии Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по борьбе с туберкулезом не будут достигнуты без решения вопроса о диагностике и лечении ЛТИ.Это стимулирует разработки новых диагностических тестов с высоким прогностическим показателем – указанием на вероятность развития болезни среди инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) [22, 25]. Профилактическое лечение лиц, имеющих риск перехода ЛТИ в болезнь, – ключевой компонент документа ВОЗ по стратегии ликвидации туберкулеза «END-TB strategy» 2016-2035[24]. Туберкулиновые пробы основаны на определении повышенной чувствительности замедленного типа, возникшей вследствие заражения МБТ, нетуберкулезными микобактериями или иммунизации вакциной BCG [2, 3, 21]. Большинство антигенов,содержащихся в туберкулине, присутствует в вакцинном штамме *M. bovis BCG* и в нетуберкулезных микобактериях [9].Проба Манту обладает достаточно высокой чувствительностью (частота положительных реакций при туберкулезе) [19], тогда как специфичность (частота отрицательных реакций при отсутствии туберкулеза) варьирует в зависимости от количества ложноположительных результатов, вызванных вакцинацией BCG или сенсибилизацией нетуберкулезными микобактериями [17]. В современных условиях для выявления туберкулезной инфекции в мире используется в основном проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л (внутрикожная инъекция туберкулина). В России в последние годы эта проба применяется в качестве первого этапа для выявления туберкулезной инфекции у детей до 7 лет, а также при отборе детей на ревакцинацию BCG в 6-7 лет согласно приказам Минздрава России [4, 5].Секвенирование генома *M. tuberculosis* оказало бесспорное влияние на понимание биологии данного возбудителя [12]. По результатам клинических испытаний, которые показали высокую чувствительность и специфичность, особенно у детей [3], АТР (препарат диаскинтест) был зарегистрирован в 2011 г. и с 2012 г. внедрен в практику здравоохранения [7]. В обзорах стратегии ВОЗ по ликвидации туберкулеза (END TB strategy) [24] определены приоритетные задачи, в том числе разработка биомаркеров для выявления и диагностики туберкулеза и ЛТИ у детей, включая систематический скрининг. Биомаркер должен иметь низкую стоимость для выявления туберкулеза на уровне первичной медицинской помощи. Особо подчеркивается, что диагностика туберкулеза в мире у детей нуждается в улучшении – финансирование ее крайне неадекватно, так как считается, что детский туберкулез оказывает ограниченное воздействие на заболеваемость населения из-за низкой контагиозности. Однако интерес к диагностике туберкулеза у детей набирает обороты, в том числе в плане изучения новых биомаркеров туберкулезной инфекции [16]. В настоящее время в России дети с первого года жизни до 7 лет подлежат ежегодной туберкулинодиагностике с помощью пробы Манту согласно приказу Минздрава России № 124н [5]. Этот же приказ регламентирует проведение скрининга на туберкулез у детей с 8 до 17 лет только при помощи кожной пробы с АТР. Поскольку этот приказ дает возможность использовать пробу с АТР в медицинских организациях первичной медико-санитарной помощи, то это позволяет использовать данную пробу при наличии показаний и у детей до 7 лет, в частности при дифференциальной диагностике поствакцинальной и инфекционной аллергии. До 2020 г. сохранялся следующий подход к группировке диспансерного наблюдения детей при увеличении реакции на пробу Манту: переход отрицательной реакции в положительную («вираж» пробы) расценивается как первичное инфицирование МБТ, и детей наблюдали в VIA группе диспансерного наблюдения (ГДН). Но если ранее была уже положительная реакция, расцененная как поствакцинальная

аллергия, и размер реакции (папулы) на пробу увеличился на 6 мм, то это также считается инфицированием МБТ, дети подлежат наблюдению в VIВ ГДН, а если размер папулы достигнет 17 мм –в VIБ ГДН.С 2020 г., согласно приказу Минздрава России № 127н [6], диспансерная группировка изменена, всех детей с измененной реакцией на кожные пробы наблюдают в VIА ГДН. При положительной реакции на пробу с АТР детей направляют к фтизиатру для углубленного обследования – им выполняют компьютерную томографию (КТ) органов грудной клетки (ОГК), при необходимости – бактериологическое и молекулярно-генетическое обследование на МБТ. Цель: оценка эффективности массового скрининга для выявления туберкулезной инфекции у детей в возрасте от 2 до 8 лет в Москве в разные периоды –до и после начала использования кожной пробы с АТР в учреждениях первичной медико-санитарной помощи в качестве дополнительного метода диагностики.

Материалы и методы

Дизайн работы – сплошное наблюдательное проспективно-ретроспективное исследование. Взяты 2 разных периода. Первый – 2014-2016 гг., когда скрининг туберкулезной инфекции проводили у всех детей от 1 до 17 лет (включительно) при помощи пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в учреждениях первичной медико-санитарной помощи детскому населению, а затем выявленных детей с увеличением реакции направляли в противотуберкулезный диспансер (ПТД), где им при необходимости проводили кожную пробу с АТР. При положительной пробе выполняли КТ ОГК и другие обследования для исключения туберкулеза. Второй период – 2018-2021 гг., когда в соответствии с приказом Минздрава России от 21.09.2021 № 124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза» детям 2-8 лет проводили пробу Манту, при подозрении на развитие туберкулезной инфекции – кожную пробу с АТР как в учреждениях общей лечебной сети, так и в условиях противотуберкулезного учреждения. По результатам иммунодиагностики детей направляли к фтизиатру – как тех, у кого выявлена положительная или сомнительная реакция на пробу с АТР, так и с отрицательной реакцией, если был «вираж» или нарастание реакции на пробу Манту. Фтизиатры назначали детям с положительной реакцией на АТР КТ ОГК и другие исследования для диагностики или исключения туберкулеза. Детей с установленным диагнозом туберкулеза направляли на лечение в стационар, а при исключении локальных поражений туберкулезного характера – наблюдали в VIА, -Б, -В ГДН с ЛТИ, а при наличии неактивных посттуберкулезных изменений (ПТИ) – в IIIА ГДН. Дети с ЛТИ и ПТИ при наличии положительных реакций на пробу с АТР получали превентивную химиотерапию. Использовали критерии описательной статистики, для оценки обобщаемости отдельных показателей, наряду с расчетом частоты (в %), определяли 95%-ный доверительный интервал (ДИ), статистическую значимость различий оценивали с помощью точного критерия Фишера, различия считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$.

Результаты исследования:

Анализируя результаты скрининга в Узбекистан в первой группе (2015-2017 гг.), можно отметить практически одинаковые результаты каждый год (табл. 1).Обследовано пробой Манту 97,4-97,8% подлежащих детей в возрасте от 2 до 8 лет. Результаты пробы Манту отличались незначительно – положительные реакции отмечены у 68,7-71,7%. Частота положительных реакций на пробу Манту обусловлена в основном результатом поствакцинальной аллергии, поскольку накопление первичного инфицирования МБТ, гиперергии и усиления реакции на туберкулин за весь детский и подростковый период незначительны – менее 1% в год (тенденция сохранялась на протяжении предшествующих 15 лет), а частота положительных реакций в популяции – выше70%.Направлены в ПТД для дополнительного обследования лишь 10,5-11,7% от лиц с положительной реакцией – это дети с впервые положительной или

усилившейся реакцией на пробу Манту. После дообследования в ПТД взяты под наблюдение в группы с ЛТИ 10-12% от обследованных. Так, в 2018 г. Было направлено к фтизиатру 51 359 человек, или 10,5% от туберкулин-положительных. Выявлено с туберкулезом 56 человек, или 0,01% от туберкулин-положительных, с ПТИ – 74 человека, или 0,02%, с ЛТИ – 5 291 человек, или 1,1%. Всего с ЛТИ, ПТИ и туберкулезом взят на учет 5 421 ребенок, или 10,6% от обследованных у фтизиатра (табл. 2). Таким образом, 89,4% детей, направленных к фтизиатру, в дальнейшем не подлежали какому-либо наблюдению. Это результат как низкой специфичности пробы Манту, положительная реакция на которую требует дифференциации поствакцинальной и инфекционной аллергии у фтизиатра путем постановки пробы с АТР, так и неоправданного направления на повторный скрининг тех, кто уже наблюдался ранее в диспансере по поводу инфицирования МБТ. У фтизиатра зачастую нет уверенности в том, что «вираж» действительно имел место ранее, если размеры папулы были небольшими (немногим более 5 мм), поэтому подтверждением инфицирования может служить увеличение реакции на 6 мм, но тогда ребенок попадал уже не VIA ГДН с «виражом», а в VIB ГДН с усилением реакции на 6 мм и более. Таким образом, низкий процент направления к фтизиатру лиц с положительной реакцией на пробу Манту при массовом скрининге объясняется несколькими причинами: 1. Массовый скрининг проводился повторно тем детям, у кого уже ранее была подтверждена поствакцинальная аллергия и реакция на пробу Мантуне изменилась – размер папулы остался прежним. 2. Массовый скрининг проводился повторно тем, у кого уже ранее была установлена первичная туберкулезная инфекция («вираж», либо усиление реакции на 6 мм и более, либо гиперергия на пробу Манту). Хотя совершенно непонятно, почему они разделялись на три подгруппы – все это инфицирование МБТ. Так, увеличение реакции на 6 мм может достичь размера гиперергической реакции (17 мм), а «вираж», или впервые положительная реакция, может оказаться погрешностью измерения: если, например, в предыдущем году у ребенка была папула 4 мм, а в настоящем – 5 мм, что подходит под определение «вираж». Подход к обследованию и лечению детей с первичным инфицированием МБТ был стандартным: постановка им пробы с АТР и при ее положительной реакции – КТ ОГК и превентивная химиотерапия. Вполне закономерно, что у ребенка в возрасте до 7 лет при установленном ранее инфицировании МБТ по положительной пробе Манту и отрицательной пробе с АТР, видимо, необходимо было в последующие годы повторить только последнюю, без предварительной постановки пробы Манту. Предполагалось, что это снизит нагрузку на фтизиатра и освободит детей и их родителей от дополнительного обследования в противотуберкулезном учреждении.

В эти годы результаты скрининга, так же как ив первой группе, незначительно отличались друг от друга (табл. 3-4). Охват пробой Манту составил 95,2-96,0% подлежащих детей, положительные реакции отмечены у 66,6-72,2%, как и в прежние годы. В 2019, 2020, 2021 г. дообследовано при помощи пробы с АТР на этапе скрининга различное число детей в возрасте от 2 до 8 лет с положительной реакцией на пробу Манту: 4,6; 3,9; 2,9% соответственно. Очевидно, что снижение доли обследованных было обоснованно, и именно с подозрением на туберкулезную инфекцию дети обследованы пробой с АТР.Это сказалось на том, что чем меньше была доля обследованных, тем больше была доля лиц с положительной реакцией: 1,6; 1,8; 2,4% соответственно. Так, из группы детей 1-7 лет в 2020 г. (табл. 4) к фтизиатру на обследование были направлены не только дети с положительной пробой с АТР, но, как и в прошлые годы, с нарастающей и гиперергической реакциями на пробу Манту – всего обследовано 27 559 детей, или 6,0% от лиц с положительной реакцией на пробу Манту. А взято на учет с активным туберкулезом, ЛТИ и ПТИ всего 3 329 детей,или 12,1% от обследованных у фтизиатра, то есть от направленных к фтизиатру детей не были взяты на диспансерный учет в связи с отсутствием показаний 87,9%, как и в первой группе в 2016-2021 гг. При этом нельзя

исключать, что некоторые дети из тех, кто должны быть обследованы пробой с АТР и затем направлены к фтизиатру, не попали к нему, так как отбор на эту пробу включал субъективные факторы (неверную оценку пробы Манту, отсутствие документации о предыдущих пробах, особенно у детей мигрантов, и др.). Из 460 209 человек с положительной реакцией на пробу Манту необходимо было выбрать тех, кто инфицирован МБТ, в отличие от тех, кто имеет поствакцинальную аллергию. А в итоге под наблюдением фтизиатра оказалось всего 3 329 человек. С 2021 г.. Возникает вопрос «Почему не считать первичным инфицированием МБТ переход отрицательной пробы в положительную и чтобы при этом увеличение было бы не менее 6 мм, как это принято в других странах, во избежание учета погрешности в измерениях в качестве "виража" реакции?» Первично инфицированный МБТ ребенок, которому этот диагноз установлен по пробе Манту, не должен проходить ее в последующие годы при скрининге, а только пробу с АТР. При появлении положительной реакции на пробу с АТР это следует считать «виражом» пробы с АТР, ребенку в этом случае проводят КТ ОГК и превентивную терапию. Если в последующие годы реакция на АТР увеличится на 6 мм, это должно служить показанием для повторного направления на КТ ОГК для исключения развития туберкулеза. Это бы значительно снизило численность лиц, направленных в ПТД, что особенно важно в условиях пандемии COVID-19,когда лишние контакты и передвижения детей и взрослых нежелательны.Анализ выявляемости туберкулеза, ПТИ и ЛТИ в 2020 г. показал следующее. Все дети с положительной реакцией на АТР прошли обследование с помощью КТ ОГК. Среди лиц сположительной реакцией на АТР выявляемость туберкулеза составила 9,3% (95%-ный ДИ 6,49-13,03) и ПТИ (процессов в фазе кальцинации) – 8,63% (95%-ный ДИ 5,96-12,30).В пересчете на лиц с положительными реакциями на пробу Манту, которым была поставлена проба с АТР, выявляемость при этом составила всего по 0,2%, что в 43 и 46 раз меньше соответственно, чем среди лиц с положительными реакциями на пробу с АТР ($p < 0,0001$) Подводя итоги скрининга туберкулеза у детей до 7 лет, следует констатировать, что двухэтапный скрининг (проба Манту и проба с АТР) ведет к неоправданно большому направлению детей в ПТД. Очевидно, что одноэтапный способ скрининга (пробой с АТР), как это регламентировано приказом № 124н для лиц 8-17 лет, более удобный и эффективный, как это было описано нами ранее [8]. Однако перейти к нему в возрастной группе до 7 лет в настоящее время нельзя, поскольку отбор на ревакцинацию BCG осуществляется при наличии отрицательных реакций на пробу Манту. Таких детей в Узбекистан в возрасте 7 лет в 2020 г. было 22 210 человек, или 21,58% (95%-ный ДИ 21,33-21,84) от обследованных. Практически все страны мира, за исключением 6 (5 из них – постсоветские), отказались от ревакцинации BCG детей, поскольку иммунитет после вакцинации, проведенной в младенческом возрасте, по результатам многих исследований, сохраняется до 20 лет (Report on BCG vaccine) [26]. Отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией на пробу Манту также не всегда оправдан, поскольку кожная отрицательная реакция не свидетельствует об отсутствии иммунитета после первой вакцинации, а является генетически детерминированной. Как проба Манту, так и ответы на тесты IGRA являются неполными показателями антимикобактериального иммунитета по ряду причин [10, 11, 18, 20].

Заключение

Среди детей 1-7 лет, которым проводится двухэтапный скрининг (сначала пробой Манту, затем у лиц с положительной реакцией – пробой с АТР), из направленных к фтизиатру только 10-12% подлежат диспансерному наблюдению. Таким образом, с внедрением нового приказа по скринингу туберкулезной инфекции у детей двумя пробами эта доля не изменилась по сравнению с предыдущими годами, когда скрининг проводился только одной пробой Манту, что, очевидно, требует более широкого использования пробы с АТР в учреждениях первичной медико-социальной помощи. Причина, по которой почти 90% детей из тех, кто был направлен в

ПТД, не подлежали диспансерному наблюдению, состоит в следующем: дети, у которых ранее уже был зафиксирован «вираж» туберкулиновых проб, наряду со всеми, опять проходятскрининг пробой Манту, несмотря на то что наблюдаются или наблюдались ранее в ПТД по поводу первичного инфицирования. При этом недостаточно используется возможность в учреждениях первичной медико-социальной помощи проводить пробу с АТР и уже с результатами этой пробы направлять к фтизиатру детей, показанных для этого, что особенно важно в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, когда лишние контакты и передвижения детей и взрослых нежелательны.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Isomiddin USMONOV, Umrzok SHUKUROV. (2021). Features of the Clinical Course, the State of Diagnosis and Treatment of Hiv-Associated Pulmonary Tuberculosis in Modern Conditions Literature Review. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 1809–1828.
2. Isomiddin Xaydarovich Usmonov, Nodir Yusufovich Kobilov. (2021). Epidemiology, Clinical Course, Diagnosis and Treatment of Generalized Tuberculosis in Modern Circumstances Literature Review. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 25(2), 3806–3819.
3. Kh U. I., Muazzamov B. R., Jumaev M. F. Features of diagnostics and treatment of drug-resistant forms of pulmonary tuberculosis //International journal of pharmaceutical research. – 2021. – Т. 13. – №. 1. – С. 2484-2489.
4. Парпиева, Н. Н., Усмонов, И. Х., Кобилов, Н. Ю., & Жумаев, М. Ф. (2020). Особенности диагностики и лечении при генерализированных формах туберкулёза. Новый день в медицине. Бухара, (2), 424-428.
5. И. Х. Усмонов, У. З. Шукуров, М. У. Абдукаримов, Ж. О. Сулаймонов СОВРЕМЕННАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ВИЧ ИНФИЦИРОВАННЫХ БОЛЬНЫХ // Scientific progress. 2021. №5. URL: https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennaya-diagnostika-i-lecheniya-tuberkuleza-legkih-u-vich-infitsirovannyh-bolnyh (дата обращения: 16.03.2022).
6. Муаззамов, Б. Р., & Жумаев, М. Ф. (2018). О преподавании фтизиатрии на лечебном и медико-педагогическом факультетах. Материалы VIII Съезда фтизиатров и пульмонологов Узбекистана. Тошкент, 109-110.
7. Aslonov F.I, Rustamova S.A., & Raxmonova K.M. (2021). IMMUNOPATOLOGICAL ASPECTS IN PATIENTS WITH FIRST DETECTED PULMONARY TUBERCULOSIS. World Bulletin of Public Health, 4, 91-95. Retrieved from https://scholarexpress.net/index.php/wbph/article/view/282
8. Ismoilovich, A. F. (2022). Modern Diagnostic Test for Tuberculosis. European Multidisciplinary Journal of Modern Science, 4, 408–412. Retrieved from https://emjms.academicjournal.io/index.php/emjms/article/view/106
9. Bakhtiyor Z. Khamdamov, Farrux I. Aslonov, Salim, S. I. A. T. M. Z. R. R. (2021). CURRENT INTERNATIONAL STANDARDS FOR MONITORING LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS AND SIGNS OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA AND TUBERCULOSIS PATIENTS. Journal of Natural Remedies, 22(1(2), 117-123. Retrieved from https://www.jnronline.com/ojs/index.php/about/article/view/908
10. Akhtamovna, K. N. (2021). Fibrotic Complications in the Lungs in Patients Who Have Had COVID-19 Pathogenesis of COVID-19. European Journal of Life Safety and Stability (2660-9630), 9, 14-24.

11. Жумаев Мухтор Фатуллаевич СЛОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННО-УСТОЙЧИВЫХ ФОРМ ТУБЕРКУЛЁЗА ЛЕГКИХ // Вопросы науки и образования. 2021. №15 (140). URL: https://cyberleninka.ru/article/n/slozhnosti-diagnostiki-i-lecheniya-lekarstvenno-ustoychivyh-form-tuberkulyoza-legkih (дата обращения: 16.03.2022).
12. Халилова Д. С. Пути улучшения диагностических и тактических возможностей в лечении внебольничных пневмоний в Бухарской области //Ўзбекистонда илмий-амалий тадқиқотлар. – 2021. – Т. 2. – №. 28. – С. 18.
13. С.А. Рустамова, К.С. Мухамедов, М.Х. Джурабаева, М.И. Ходжаева Спектр лекарственной устойчивости и эффективность лечения впервые выявленных больных туберкулезом легких // Медицинский альянс "Национальная Ассоциация Фтизиатров". 2015. № 1. С. 116-116.
14. Salimovna, A. G. . (2022). Diagnosis of Tuberculosis Infection Activity by ELISA and Transcription Analysis Methods. European Multidisciplinary Journal of Modern Science, 4, 492–497. Retrieved from https://emjms.academicjournal.io/index.php/emjms/article/view/120
15. o'gli, A.M.U. 2022. Test for Procalcitonin as a Way to Predict Patients with Respiratory Tuberculosis. European Multidisciplinary Journal of Modern Science. 4, (Mar. 2022), 486–491.
16. Мизробовна, Р.К. 2021. Туберкулез Легких И Сопутствующие Заболевания. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. 2, 6 (Nov. 2021), 137-144. DOI:https://doi.org/10.47494/cajmns.v2i6.496.
17. Mizrobovna, R. K. . (2022). Accompanying Diseases of the Respiratory System Pulmonary Tuberculosis. European Multidisciplinary Journal of Modern Science, 4, 244–250. Retrieved from https://emjms.academicjournal.io/index.php/emjms/article/view/75
18. Guljamol Fazliddinonvna Makhmudova, Adkhambek Uygunovich Nurboboyev. Treatment of mechanical jaundice via the modern way// Scientific progress, 2021.-№6.-P.530-537
19. Makhmudova G.F. Age-related clinical, anatomical and morphological features of malignant tumors of the cervix// Journal of science and technology//2021.-P.-475-480
20. М.А. Ахмадова, А.Т.,Сохибова З.Р., Д.К. Худойбердиев.,Ж.Р.Нуров Диагностика эхинококкоза у молодёжи на современиом этапе./Тиббиётда янги кун 2019 й.3(27)- стр 54-56
21. М.А. Ахмадова, А.Т. Чўлиев, Ж.Р. Нуров, Д.К. Худойбердиев Лучеваядиагностикаэхинококкозапечени./Биологияватиббиётмуаммолари.2019,№4.2(115)с. 20-25
22. Сохибова З.Р.,Ахмадова М.А. Комплексная диагностика и хирургическое и хирургическое лечение осложненных форм эхинококкоза печени./Oriental Renaissance: Innovative, Educational, natural and social sciences/2021й -стр 203-212.
23. Сохибова З.Р.,Ахмадова М.А. Комплексная диагностика и хирургическое и хирургическое лечение осложненных форм эхинококкоза печени./Oriental Renaissance: Innovative, Educational, natural and socials ciences/2021й -стр 203-212.
24. НарзиеваД.Ф.ЗначениеИммуногистохимических маркеров при метастазировании рака молочной железы в легкие.// Oriental Renaissance: Innovtive, educational, natural and social sciences.// -2021 Vol.1-C.170-175
25. Xalikova Feruza. Current concepts of breast cancer risk factors//International journal of philosophical studies and social sciences//2021.- Vol 1.-P.57-66.

26. Z.R. Sokhibova, M.R. Turdiyev, (**2021**). Some Features Of Laboratory Indicators Of Micro And Macro-Elementary Condition Of The Organism Of Female Age Women Innormality And In Iron Deficiency. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, ***3(02)***, MO-**145**.
27. Mamedov U.S., Pulatova D.SH. The Results of Cancer Treatment of the Oral Caviti Tumors in //the Republic of Uzbekistan European journal of Pharmaceutical and Medical Research. -2019. - 6(9). - P. 326-329.
28. Narziyeva D.F., Jonibekov J.J.; Morphological features of tumor in different treatment options for patients with locally advanced breast cancer // Middle European scientific bulletin.Volume 7-2020-Dec. – P. 105-10
29. Nurov Jamshid Raxmatovich. Morphofunctional characters of the greater omentum // International Journal of Discoveries and Innovations in Applied Sciences. – 2021. – Vol. 1(5). – P. 130-134.
30. Nurov J.R., Khalikova F.S. Long-term results of surgical treatment patients with stomach cancer // Вестник науки и образования. – 2020. – №23-2(101). – С. 85-89.
31. R. R. Navruzov. Morphological and morphometric changes of the stomach layer of one monthly white rats // Journal For Innovative Development in Pharmaceutical and Technical Science (JIDPTS). Volume:4, Issue:5, May:2021 pp :(7-10)
32. R. R. Navruzov. Lymphothorp therapy in the complex of treatment of purulent inflammatory diseases of the hand in outpatient conditions // New day in medicine 30.2020
33. Гафур Нормуродович Саидов, Учкун Гафурович Абдукаримов, Гулжамол Фазлиддиновна Махмудова. Эпидемиологические показатели первично-множественных опухолей (обзор литературы)// Биология и интегративная медицина// 2019№ 11 (39).-С.
34. Нуров Ж.Р. Послеоперационная аналитика раннего периода хирургического лечения злокачественной опухоли желудка // Oriental Renaissance: Innovative, educational, natural and social sciences. – 2021. – Vol. 1(8). – P. 185-191.
35. Rakhmonovna, S. Z., & Sharipovna, A. N. (2020). Characteristics of exchange of essential microelements of copper and zinc in healthy fertilized women and women with combined copper and zinc deficiency state. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, *7*(1), 3332-3335.
36. Nurov Jamshid Raxmatovich, Narzieva Dilnoza Fakhriddinovna. The Significance of Immunohistochemical Markers in the Treatment of Breast Cancer // International journal on orange technology. – 2021. – Vol. 03(9). – P. 69-72.
37. Nurov Jamshid Raxmatovich, Ahmadova Maftuna Amin qizi. Features of Anatomy of the Greater Omentum // International journal on orange technology. – 2021. – Vol. 03(9). – P. 66-68.
38. Nurov Jamshid Raxmatovich, Narzieva Dilnoza Fakhriddinovna. Immediate Results of Surgical Treatment of Gastric Cancer // International journal on orange technology. – 2021. – Vol. 03(9). – P. 62-65.
39. Sokhibova, Z. R., & Turdiyev, M. R. (2021). Some Features Of Laboratory Indicators Of Micro And Macro-Elementary Condition Of The Organism Of Female Age Women Innormality And In Iron Deficiency. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, *3*(02), 140-145.
40. G.F.Makhmudova Colposcopic analysis of cervical pathology in women with uterine fibroids//Scientific progress// 3(1), 289-296,2022

41. А.У. Нурбобоев, МС Шаропова, А.Ф. Махмудова Турли этиологияли механик сарикликни даволашда замонапвий минилапаратом усуллар// Scientific progress// 3(1), 713-721, 2022

42. MG Fazliddinovna, NA Uygunovich, ND Faxriddinovna The modern way of diagnosis of cervical pathology in women with uterine fibroids via the colposcopy//Web of scientist: international scientific research journal.-3(02), 1017-1027, 2022.

43. Abdullayev Habibulla Narzulloyevich, Makhmudova Guljamol Fazliddinovna, Makhmudova Anora Fazliddinovna // Age-related clinical and instrumental analysis of malignant tumors of the cervix// Eurasian Medical Research Periodical.-2021 Vol 3, 1-8.

44. AH Narzulloyevich, MG Fazliddinovna, KF Sharopovna// Comparison of the results of modern methods of treatment of elderly women with breast cancer// Eurasian Medical Research Periodical 3, 9-15.

